

Métaplasie myéloïde polycythémique chez un nouveau-né atteint d'érythrodermie ichthyosiforme

THESE

présentée à la Faculté de médecine de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de docteur en médecine

par

Raoul de SEIGNEUX

de

Genève

Thèse N° 3337

GENEVE
Editions Médecine et Hygiène
1973

Métaplasie myéloïde polycythémique chez un nouveau-né atteint d'érythrodermie ichthyosiforme

THESE

présentée à la Faculté de médecine de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de docteur en médecine

par

Raoul de SEIGNEUX

de

Genève

Thèse N° 3337

GENEVE
Editions Médecine et Hygiène
1973

La Faculté de médecine, sur le préavis du professeur Guido Majno, autorise l'impression de la présente thèse, sans prétendre par là émettre d'opinion sur les propositions qui y sont énoncées.

Genève, le 12 avril 1973

Le doyen:
William Geisendorf

Thèse No 3337



Je tiens à remercier le professeur G. Majno qui a bien voulu diriger et présenter cette thèse.

Que le docteur J.N. Cox, veuille bien trouver ici l'expression de ma grande reconnaissance pour tous les conseils et l'aide qu'il m'a apportés.

A MES PARENTS

Je vous envoie ce livre avec une pensée
et un souvenir de votre amour.

Mon père
Mon mère

Mon grand-père
Mon grand-mère



Département de Pathologie, Département de Pédiatrie et Génétique, Hôpital cantonal,
Université de Genève

Métaplasie myéloïde polycythémique chez un nouveau-né atteint d'érythrodermie ichthyosiforme

R. DE SEIGNEUX¹, J. R. HUMBERT, J. N. COX et E. DE PEYER

Reçu le 13 novembre 1972

La métaplasie myéloïde se rencontre rarement chez le nouveau-né en dehors des syndromes hémolytiques et sa forme polycythémique est presque inconnue à cet âge. Son association avec une autre maladie rare, l'érythrodermie ichthyosiforme, n'a jamais été décrite. L'objet de ce rapport est de décrire une telle association et d'attirer l'attention sur les dangers de l'hyperbilirubinémie consécutive chez ces enfants dont la peau particulière ne permet pas de reconnaître cliniquement la présence d'un ictère.

Description du cas

Naissance après une grossesse de 37 semaines à la Maternité de l'Hôpital cantonal de Genève. Père italien de 30 ans, en bonne santé. Mère italienne de 34 ans, primipare et primigeste, obèse, en bonne santé habituelle. Aucune maladie familiale ni consanguinité dans cette famille.

Au 3e mois de grossesse survient une hémorragie utérine qui cesse rapidement sans traitement; pas d'autre incident. Les premiers mouvements du fœtus sont ressentis à 5½ mois. Il n'y a pas de toxicose ni prise de poids excessive (11 kg).

Lors de l'accouchement, un fœtus papyracé est trouvé dans le vagin. La rupture de la poche est tempestive, le liquide amniotique peu abondant et clair. Il n'y a pas de souffrance fœtale. L'enfant naît cependant en asphyxie blanche (Apgar 0). Il est réanimé par massage cardiaque et oxygène pendant 2 min avant la reprise des bruits cardiaques, d'une respiration spontanée et d'un tonus musculaire.

L'enfant est aussitôt transféré dans le service des prématurés. Il pèse 1500 g pour une taille de 39 cm, un périmètre crânien de 29 cm et un périmètre thoracique de 26 cm. Il présente les signes d'une discrète prématurité: cartilage des oreilles légèrement mou, testicules à l'orée des bourses, développement neurologique correspondant à 37 semaines.

L'aspect de l'enfant est frappant: la peau est jaunâtre, par place brunâtre, brillante, lisse, tendue avec la consistance d'une pomme cuite au four; elle adhère mal au derme et ne gêne pas l'extension des membres (Fig. 1). On note un ectropion des paupières; le nez est épaté et recouvert en partie de petites écailles jaunâtres. La bouche reste constamment ouverte, les lèvres éversées montrant les commissures recouvertes d'écailles. Les oreilles sont collées contre le crâne. Le reste de l'examen est normal; il n'y a notamment pas d'hépatosplénomégalie.

L'enfant, placé en isolette chauffée avec oxygène, reçoit du glucose 10% oral le premier jour, puis du lait maternel. On lui administre 1 mg de vitamine K₁. Le lende-

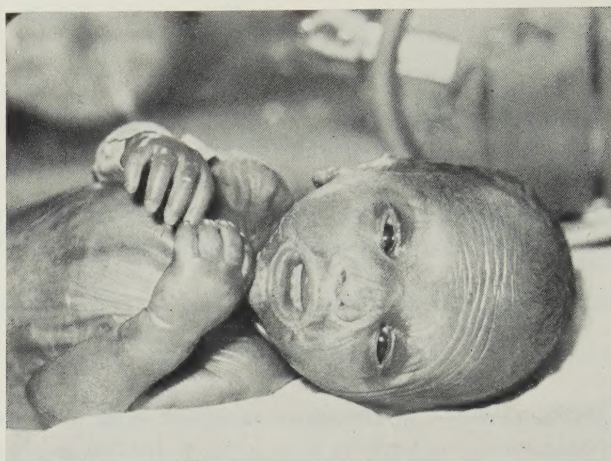


Fig. 1. Ichthyose du nouveau-né.

main, l'enfant va bien. La peau a bruni et commence à craqueler surtout dans les plis de flexion. Le 3^e jour, l'enfant *décède* après des arrêts respiratoires répétés, survenus brusquement.

Examens complémentaires

La formule sanguine, le premier jour, montre une hémoglobine à 24,5 g/100 ml, un hématocrite à 79%, 7000 globules blancs/mm³ avec répartition normale et 37 500 érythroblastes/mm³. Le 3^e jour, l'hémoglobine reste à 22,5 g, le taux des réticulocytes étant de 27%. Parmi les érythroblastes du frottis sanguin, on note plusieurs formes plurinucléées (Fig. 2).

La sérologie virale pour rubéole et listériose est négative, ainsi que la recherche d'anticorps anti-toxoplasme. La carte chromosomique effectuée sur lymphocytes stimulés par la phytohéماغglutinine révèle un caryotype masculin normal, 46, XY. L'arbre généalogique ne révèle rien de particulier. Une radiographie de tout l'enfant ne montre pas d'anomalie.

Examens de la famille

Chez les deux parents, le test d'autohémolyse, le taux d'activité de la G-6-P-D et l'électrophorèse de l'hémoglobine ne révèlent rien d'anormal. Un autre enfant né un an plus tard est entièrement normal cliniquement et hématologiquement.

Mère: Groupe 0 Rh+, Coombs indirect négatif, recherche d'anticorps irréguliers négatifs; hémoglobine 13,9 g, hématocrite 37%, réticulocytes 26%, globules blancs 3800/mm³, plaquettes 110 000/mm³. — *Père*: Groupe A Rh+; hémoglobine 16,2 g, hématocrite 45%, réticulocytes 7%.

Description anatomo-pathologique

Description macroscopique

Bébé de sexe masculin, pesant 1,36 kg pour 39 cm (small-for-date). Aspect externe: voir «Description du cas». Les organes internes sont macroscopiquement normaux; le

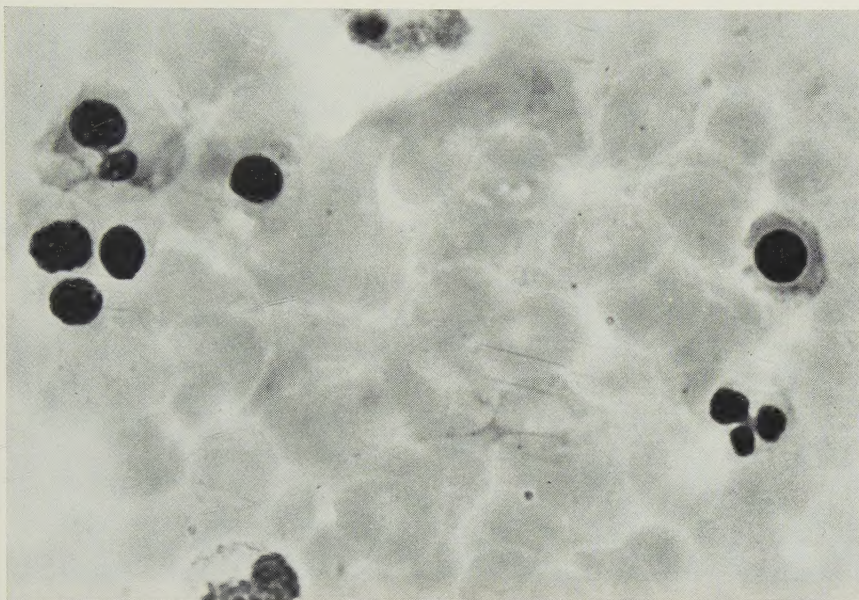


Fig. 2. Erythroblastes dans le frottis périphérique. Plusieurs cellules multinucléées. — Giemsa 1200 $\times$.

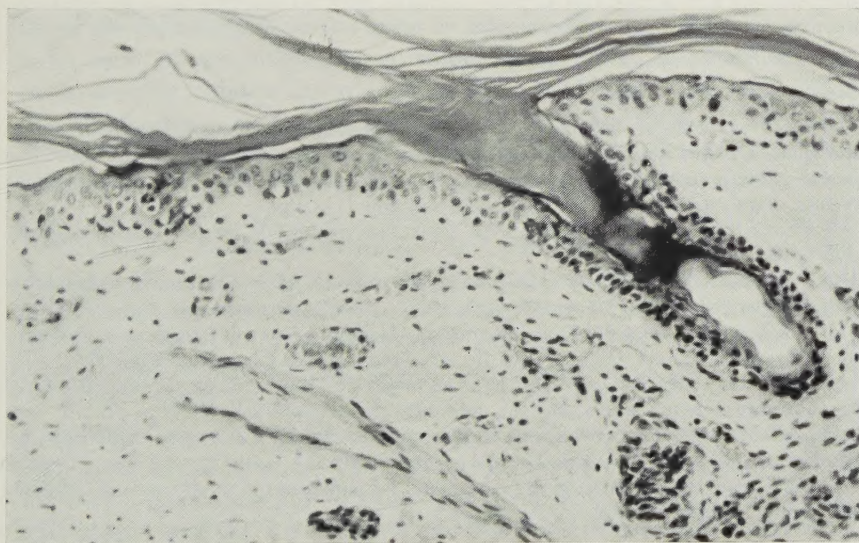


Fig. 3. Peau: érythrodermie ichthyosiforme. — HE, 120 $\times$.

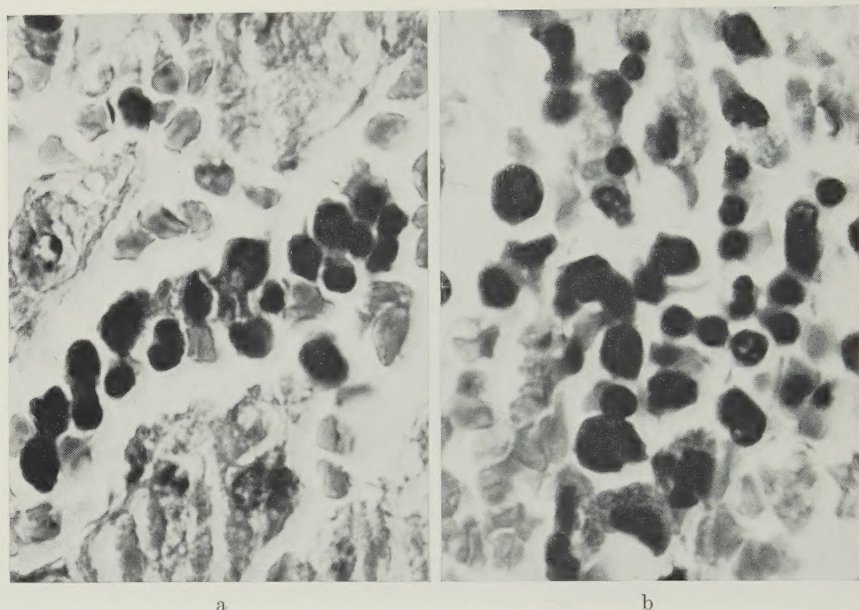


Fig. 4. Métaplasie myéloïde: a) foie, b) rate. — Giemsa, 1200 $\times$.

foie pèse 54,6 g et la rate 10,4 g, poids normaux pour un nouveau-né de 37 semaines. Macroscopiquement, le cerveau montre un ictère intense et symétrique des noyaux de la base du cerveau et du tronc cérébral.

Histologie

Peau: hyperkératose, à laquelle participent les follicules pileux; discrète atrophie de l'épiderme avec quelques cellules vacuolées; la couche granuleuse est normale. Ces changements prédominent nettement au niveau des plis de flexion et sont compatibles avec le diagnostic d'érythrodermie ichthyosiforme [1] (Fig. 3).

Poumons: pneumonie néonatale avec aspiration de liquide amniotique; bile intra-alvéolaire.

Foie, rate, ganglions péri-pancréatique et para-aortique, poumons, reins: érythropoïèse massive avec présence du précurseurs de la série myéloïde et mégacaryocytaire (Fig. 4, 5). — La moelle osseuse est riche avec de nombreux éléments des trois lignées et ne présente aucun foyer de fibrose. On y trouve de nombreux érythroblastes multinucléés. — La recherche du fer dans les différents tissus ne montre qu'une sidérose discrète au niveau des tubes proximaux du rein, du foie, de la rate et des ganglions.

Le placenta pèse 450 g, mesure 16 $\times$ 17 $\times$ 2 cm; il présente des infarctus marginaux et quelques foyers de placentite. Un seul cordon est trouvé, dont l'insertion est centrale.

L'examen des autres organes est normal sauf les poumons qui montrent une broncho-pneumonie, cause du décès.

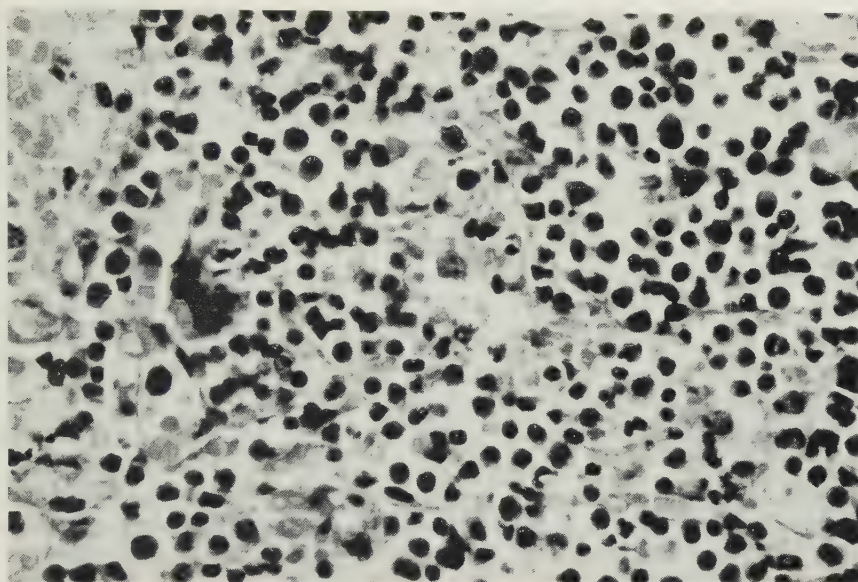


Fig. 5. Ganglion: métaplasie myéloïde avec mégacaryocyte. — Giemsa, 60×.

Discussion

a) Métaplasie myéloïde

La série érythropoïétique prédomine dans le sang périphérique comme dans tous les organes du système réticulo-endothélial; les autres lignées hématopoïétiques sont toutefois incontestablement présentes (Fig. 4, 5), attestant donc une métaplasie myéloïde globale. Un processus hémolytique n'explique pas une telle métaplasie, car il s'accompagnerait non pas d'une polycythémie massive, mais d'une anémie, ou, au maximum, d'une *légère* polycythémie. L'absence de dépôts de fer importants dans les reins et le système réticulo-endothélial rend également improbable une hémolyse. Enfin, nous n'avons aucune cause corpusculaire ou extracorpulaire d'hémolyse [2-4]. — Notre observation se distingue des myélofibroses avec métaplasie myéloïde décrites chez le nouveau-né par l'absence d'aplasie ou de fibrose médullaire [5].

Des tableaux de dysrégulation passagère de l'hématopoïèse ont été décrits chez les nouveau-nés mongols. Certains évoquent morphologiquement une leucémie congénitale [6], d'autres un syndrome myélo-prolifératif avec thrombocytémie [7]. 2 cas décrits par BEHRMAN et coll. [8] présentent à la naissance un trouble prédominant de l'érythropoïèse se rapprochant de notre cas. Dans l'un, ils observent de nombreux précurseurs de globules rouges (300 érythroblastes/100 globules blancs) dans le sang périphérique avec une

polycythémie (Ht 85%); dans la suite de l'évolution cependant, les précurseurs des globules rouges tombent et, à l'âge de 10 jours, l'autopsie montre une moelle riche avec une métaplasie myéloïde à prédominance blanche. On peut supposer que notre cas (3 jours) aurait pu évoluer de façon analogue. Rappelons que les cas de BEHRMAN présentent une lésion chromosomique absente du nôtre.

HUMBERT et coll. [9] décrivent une dysrégulation de l'hématopoïèse associée à une autre altération chromosomique: ils diagnostiquent chez une fille de 6 mois une métaplasie myéloïde dans la rate et le foie, puis constatent une perte progressive du chromosome C dans les métaphases de la moelle osseuse lors de la suite de l'évolution. Contrairement à notre malade, qui présente avant tout une polycythémie, le syndrome décrit par ces auteurs s'accompagne d'hyperleucocytose, d'anémie et de thrombocytopénie.

GORDON [10] décrit un enfant de 12 jours, sans altération chromosomique, avec un tableau clinique de leucémie: l'autopsie montre une métaplasie myéloïde dans la plupart des parenchymes, sans infiltration leucémique. Il suggère la possibilité de rencontrer des tableaux de dysrégulation hématopoïétique semblables à ceux décrits dans la trisomie 21 chez des nouveau-nés non mongols.

L'érythroleucémie de Di Guglielmo est rare chez le nouveau-né; WEGELIUS et coll. [11] ont décrit un enfant ictérique dans les 3 premières semaines de sa vie avec, à l'âge de 2 mois, une anémie (hémoglobine à 16, 900 000 globules rouges), 4700 globules rouges nucléés (13 600 leucocytes), qui par la suite présentera jusqu'à 24 000 globules rouges nucléés (9000 leucocytes) avec une réticulocytose toujours basse. Ils le font entrer dans le syndrome de myélose érythémique de Di Guglielmo. C'est l'observation la plus proche du cas rapporté ici avec cependant la différence qu'ils n'ont pas observé de polycythémie réelle, mais une anémie.

De nombreux érythroblastes du patient présentent des formes multinucléées (Fig. 2). Ces formes ont été décrites dans les dysérythropoïèses congénitales de l'enfant, avec hémolyse intramédullaire et, le plus souvent, anémie [12-14]. La métaplasie myéloïde ne fait pas partie du tableau clinique de ces anémies dysérythropoïétiques.

La métaplasie myéloïde, avec érythroblastose massive où l'on trouve de nombreuses formes multinucléées est donc chez le présent malade un phénomène original.

b) Polycythémie

La métaplasie myéloïde de ce malade, avec son érythroblastose importante a certainement joué le rôle dominant dans l'étiologie de la polycythémie. Parmi d'autres étiologies, plus fréquentes, citons la transfusion placentaire lors de la section tardive du cordon ombilical [15]; celui-ci a cependant été sectionné immédiatement à la naissance dans le cas présent.

La transfusion fœto-fœtale entre jumeaux monozygotes produit souvent un jumeau pléthorique et surdéveloppé, receveur de la transfusion, et un autre, débile et anémique [16]. Ce dernier peut périr in utero et donner lieu à un fœtus papyracé comme dans notre cas. Toutefois, la taille très réduite de celui-ci suggère une mort intra-utérine très précoce, ce qui rend improbable la transfusion fœto-fœtale comme cause de l'extrême polycythémie de notre malade [17]. La transfusion materno-fœtale est également possible [18]. Cette éventualité n'a pas pu être exclue dans notre cas.

Les cas extrêmement rares d'érythrocytose bénigne par production excessive d'érythropoïétine sont familiaux [19] et l'absence d'érythrocytose chez les parents du malade permet d'en exclure la possibilité.

La polycythémie se retrouve volontiers chez les nouveau-nés débiles (small-for-date), éventuellement à cause de l'hypoxie intra-utérine chronique qui résulte de la dysfonction placentaire dans cette condition [20]. Cette étiologie peut être retenue pour expliquer en partie la polycythémie.

À côté de la métaplasie myéloïde, il faut donc attribuer un rôle mineur à la débilité de l'enfant, et, en l'absence de tests spécifiques, retenir l'éventualité d'une transfusion materno-fœtale dans l'étiologie de la polycythémie.

c) Ictère nucléaire

L'ictère nucléaire de notre malade est une découverte d'autopsie que rien n'avait fait soupçonner pendant sa vie. En effet, étant donné la coloration particulière de la peau, une jaunisse était difficilement appréciable, et aucune détermination de bilirubine ne fut entreprise.

D'après les examens pratiqués chez les parents, aucun processus hémolytique ne semble être responsable de l'ictère nucléaire de cet enfant. Nous attribuons donc l'ictère à la polycythémie. L'ictère nucléaire a, en effet, été signalé plusieurs fois, même pendant le premier jour de vie, chez des nouveau-nés polycythémiques [21]; en l'absence de kernicterus, l'hyperbilirubinémie extrême de ces nourrissons pléthoriques a aussi été maintes fois signalée [22]. Dans ces cas, la jaunisse est attribuable à la masse excessive d'hémoglobine dégradable, dont une partie peut effectivement être détruite mécaniquement sous l'effet de la viscosité considérable que l'on observe au-delà d'hématocrites de 65% [23, 24].

Chez notre malade, l'asphyxie a certainement joué un rôle favorisant, puisque l'hypoxie rend le cerveau plus sensible à l'influence néfaste de la bilirubine [25].

Enfin, il n'est pas exclu que la peau particulière de notre nourrisson ait été relativement opaque aux rayonnements lumineux ambiants, de sorte que l'apport normal de la lumière ambiante à la dégradation de la bilirubine n'était plus possible [26].

La découverte fortuite de cet ictère à l'autopsie nous amène à recommander des contrôles systématiques de la bilirubine chez les nouveau-nés atteints

d'érythrodermie ichthyosiforme, puisque leur peau ne permet pas de juger de la présence d'une jaunisse.

d) Débilité

Parmi les causes de la débilité de cet enfant, retenons que la mère est une primipare âgée (34 ans) mais sans signe de malnutrition. L'hémorragie à 3 mois correspond vraisemblablement à la mort du fœtus trouvé dans le vagin. Dans les grossesses gémellaires, l'un des jumeaux est souvent débile pour son âge gestationnel [27], bien qu'en présence d'un minuscule fœtus papyracé on puisse s'attendre à un nourrisson de poids normal.

Les lésions placentaires ne peuvent expliquer, à elles seules, la débilité de l'enfant; en particulier, nous n'avons pas trouvé de stigmate infectieux dans le placenta ou dans le sang de l'enfant qui parvienne à expliquer la débilité. Les anomalies chromosomiques, cause fréquente de débilité néonatale, sont exclues par le caryotype normal.

L'érythrodermie ichthyosiforme congénitale semble, par contre, s'accompagner habituellement de débilité néonatale [28]. La cause en est inconnue, en particulier il n'existe dans la littérature qu'une seule description du placenta de ces enfants. Celui-ci était normal [29].

Résumé

Nous décrivons l'association nouvelle d'une érythrodermie ichthyosiforme avec une métaplasie myéloïde polycythémique. Cette métaplasie myéloïde porte sur les trois lignées hématopoïétiques, avec prédominance de l'érythropoïèse, et se retrouve dans tout le système réticulo-endothélial ainsi que dans le pancréas, les reins et les poumons. Nous lui attribuons l'existence de la polycythémie du malade, bien que la débilité de celui-ci ait pu participer à l'étiologie de la pléthore. L'ictère nucléaire dont est mort l'enfant est attribuable à sa polycythémie. Il convient donc de surveiller étroitement les taux de bilirubine de ces enfants dont la peau particulière prévient l'estimation clinique de la jaunisse.

Summary

The authors describe a case of erythroderma ichthyosiforme congenitum associated with a polycythemic myeloid metaplasia in a newborn, a new association. All three haematopoietic series were involved in this myeloid metaplasia, with predominance of the erythropoietic series. This was found in the reticulo-endothelial system, pancreas, kidneys and lungs. The polycythemia can be attributed to the myeloid metaplasia, the debility playing but a minor role in the aetiology. The important kernicterus which the infant presented can be explained by the polycythemia. It would be thus necessary to control the serum bilirubin in these infants in whom the particular appearance of the skin could hinder a clinical estimation of jaundice.

Zusammenfassung

Das gemeinsame Vorkommen einer Erythrodermia ichthyosiformis mit einer polyzythämischen myeloischen Metaplasie wird erstmals beschrieben. Diese myeloische Metaplasie betrifft alle drei Zellreihen, vor allem jedoch die Erythropoese, und wird im ganzen retikuloendothelialen System sowie im Pankreas und in den Nieren vorgefunden. Unseres Erachtens ist diese Metaplasie für das Vorkommen der Polyzythämie verantwortlich, obschon die Debität des Patienten ätiologisch daran mitwirken konnte. Der Kernikterus, an dem das Kind verstorben ist, kann der Polyzythämie zugeschrieben werden. Somit ist es unbedingt notwendig, den Bilirubinblutspiegel dieser Kinder besonders sorgfältig zu überwachen, da die eigenartige Hautkrankheit die klinische Beurteilung des Ikterus erschweren kann.

Remerciements. — L'étude chromosomique et généalogique a été faite par Mme le Dr M. FREUND, de l'Institut de Génétique Médicale (Directeur: Prof. D. KLEIN) et nous l'en remercions. — Nous remercions également Mlle J. SCHAFFTER d'avoir tapé les manuscrits, MM. J. C. RUMBELI et E. DENKINGER pour les photographies et Mme M. ENGLER pour les travaux de laboratoire.

1. ROOK A., WILKINSON D. S. et EBLING F. J. G.: Textbook of dermatology. Blackwell, Oxford/Edinburgh 1968.
2. SCHMIDT P. M.: Les anémies hémolytiques congénitales. Schweiz. med. Wschr. 101, 187 (1971).
3. LOPEZ R. et COOPERMAN J. M.: Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency and hyperbilirubinemia in the newborn. Amer. J. Dis. Child. 122, 66 (1971).
4. SENDER A., MAIGRET P., BOESWILWALD M. et LEPAGE F.: Circonstances d'apparition de l'ictère néonatal sans incompatibilité sanguine. Presse méd. 79, 2371 (1971).
5. SAY B. et BERKEL I.: Idiopathie myelofibrosis in an infant. J. Pediat. 64, 580 (1964).
6. ENGEL R. R., HAMMOND D., EITZMAN D. V., PEARSON H. et KRIVIT W.: Transient congenital leukemia in 7 infants with mongolism. J. Pediat. 65, 303 (1964).
7. MILLER J. McC., SHERRILL J. G. et HATHAWAY W. E.: Thrombocythemia in the myeloproliferative disorder of Down's syndrome. Pediatrics 40, 847 (1967).
8. BEHRMAN R. E., SIGLER A. T. et PATCHEFSEY A. S.: Abnormal hematopoieses in 2 of 3 siblings with mongolism. J. Pediat. 68, 569 (1966).
9. HUMBERT J. R., HATHAWAY W. E., ROBINSON A., PEAKMAN D. C. et GITHENS J. H.: Pre-leukemia in children with a missing bone marrow C chromosome and a myeloproliferative disorder. Brit. J. Haemat. 21, 705 (1971).
10. GORDON H. W.: Myeloid metaplasia masquerading as neonatal leukemia. Amer. J. Dis. Child. 118, 932 (1969).
11. WEGELIUS R. et PELTONEN T.: Erythraemic myelosis (di Guglielmo) in an infant. Acta paediat. (Uppsala) 43, 280 (1954).
12. HEIMPEL H. et WENDT F.: Congenital dyserythropoietic anemia with karyorrhexis and multinuclearity of erythroblasts. Helv. med. Acta 34, 103 (1968).
13. HEIMPEL H., WENDT F., KLEMM D., SCHUBOTHE H. et HEILMEYER L.: Kongenitale dyserythropoietische Anämie. Langenbecks Arch. klin. Med. 215, 174 (1968).
14. SCHÄRER K., MARTI H. R. et BAUMANN Th.: Konstitutionelle Anämie mit Kernteilungsstörung der Erythroblasten. Schweiz. med. Wschr. 95, 1511 (1965).

15. McCUE C. M., GARNER F. B., HUNT W. G., SCHELIN E. C. et SHARPE A. R.: Placental transfusion. *J. Pediat.* 72, 15 (1968).
16. BECKER A. H. et SABLAY B. A.: Twin-to-twin transfusion syndrome. *Amer. J. Dis. Child.* 106, 624 (1963).
17. SACHS M. O.: Occurrence of anemia and polycythemia in phenotypically dissimilar single ovum human twins. *Pediatrics* 24, 604 (1959).
18. MICHAEL A. F. jr. et MAUER A. M.: Maternal-fetal transfusion as a cause of plethora in the neonatal period. *Pediatrics* 28, 438 (1961).
19. ADAMSON J. W. et FINCH C. A.: Erythropoietin and the polycythemias. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 149, 560 (1968).
20. HUMBERT J. R., ABELSON H., HATHAWAY W. E. et BATTAGLIA F. C.: Polycythemia in small for gestational age infants. *J. Pediat.* 75, 812 (1969).
21. BERGSTEDT J.: Monozygotic twins, one with high erythrocyte values and jaundice, the other with anaemia neonatorum and no jaundice. *Acta paediat. (Uppsala)* 46, 201 (1957).
22. KRESKY B.: Transplacental transfusion syndrome. A case report. *Clin. Pediat. (Philad.)* 3, 600 (1964).
23. STONE H. O., THOMPSON H. K. jr. et SCHMIDT-NIELSEN K.: Influence of erythrocytes on blood viscosity. *Amer. J. Physiol.* 214, 913 (1968).
24. PIROFSKY B.: The determination of blood viscosity in man by a method based on Poiseuille's law. *J. clin. Invest.* 32, 292 (1953).
25. ODELL G. B.: The dissociation of bilirubin from albumin and its clinical implications. *J. Pediat.* 55, 268 (1959).
26. BEHRMAN R. E. et HSIA D. Y. Y.: Summary of a symposium on phototherapy for hyperbilirubinemia. *J. Pediat.* 75, 718 (1969).
27. NAEYE R. L. et LETTS H. W.: Body measurement of foetal and neonatal twins. *Arch. Path. (Chic.)* 77, 393 (1964).
28. ESTERLY N. B.: The ichthyosiform dermatoses. *Pediatrics* 42, 990 (1968).
29. LAMY M., AUSSANAIRE M., NEZELOF C., FREZAL J., JAMMET M. L., REY J. et LABRUNE B.: L'érythrodermie ichthyosiforme du nouveau-né. A propos de 4 cas d'ichthyose congénitale. *Arch. franç. Pédiat.* 19, 867 (1962).

Adresse de correspondance: Institut universitaire de Pathologie, 40, Boulevard de la Cluse, CH-1205 Genève.

